



Gestion des réactions indésirables / indésirables graves et des incidents thérapeutiques / thérapeutiques graves dans le cadre d'un essai clinique

TYPE DE DOCUMENT: Procédure	NUMÉRO D'IDENTIFICATION : RE-PRO-MON17
------------------------------------	--

* Écrire le nom de l'acronyme de la direction

CE DOCUMENT ANNULE LA VERSION QUI PORTAIT LE TITRE SUIVANT :

MON17 – Gestion des réactions indésirables / indésirables graves et des incidents thérapeutiques / thérapeutiques graves, Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette, 15 janvier 2015.

CE DOCUMENT S'ADRESSE AUX PERSONNES SUIVANTES :

Au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, aux membres du comité d'éthique de la recherche, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.

CE DOCUMENT EST ACCESSIBLE :

Répertoire commun Site Internet Intranet Autre Veuillez préciser

NOMBRE DE PAGES	10 pages incluant les annexes
RESPONSABLE DE L'APPLICATION	Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche
RESPONSABLE DE LA CODIFICATION ET DE LA CONSERVATION DU DOCUMENT	Bureau de la recherche
INSTANCE(S) CONSULTÉE(S)	Présidence-direction générale adjointe – 2019-02-28 Comité d'éthique de la recherche – 2019-01-31
RESPONSABLE DE L'ADOPTION OU DE LA REVISION FINALE	Daniel Côté, PDGA
DATE DE LA MISE EN VIGUEUR	2019-04-30
DATE DE L'ADOPTION OU DATE DE LA REVISION ET NUMERO DE RESOLUTION DU C.A.	2019-03-01
REVISION	La révision s'effectue aux trois ans ou lorsque requis.

PROCÉDURE

Gestion des réactions indésirables / indésirables graves et des incidents thérapeutiques / thérapeutiques graves dans le cadre d'un essai clinique (RE-PRO-MON17)

Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche

1^{er} mars 2019

GESTION DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES / INDÉSIRABLES GRAVES ET DES INCIDENTS THÉRAPEUTIQUES / THÉRAPEUTIQUES GRAVES DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit comment gérer un incident thérapeutique (IT) ou un incident thérapeutique grave (ITG), une réaction indésirable (RI) ou une réaction indésirable grave (RIG) et comment le déclarer au comité d'éthique de la recherche (CER) et aux organismes réglementaires, s'il y a lieu. Ce MON spécifie aussi les définitions des IT / ITG ou RI / RIG, les responsabilités du promoteur et de l'investigateur / chercheur qualifié ainsi que les échéanciers de déclaration de ces IT/ ITG ou RI / RIG.

2. Cadre juridique

Les projets de recherche sous l'autorité de Santé Canada doivent se conformer aux « Ligne directrice, Bonnes pratiques cliniques (BPC) : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2017-05-25 » et à la Partie C du Titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues – Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (loi sur les aliments et drogues (C.05.001).

3. Champs d'application

Ce MON s'applique au personnel et gestionnaires de la PDGA-secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, aux membres du CER, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.

4. Responsabilités

4.1 La recherche est sous la responsabilité du président directeur-général adjoint (PDGA). À ce titre, le PDGA ou son délégué est responsable de :

- 4.1.1 Approuver ce MON, ou sa mise à jour, selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;
- 4.1.2 Informer les membres du comité d'éthique de la recherche que ce MON est en application dans son établissement;
- 4.1.3 Implanter et gérer ce MON dans son établissement;
- 4.1.4 Soutenir les investigateurs / chercheurs qualifiés et leurs équipes pour assurer le respect des exigences réglementaires.

4.2 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué est responsable de :

- 4.2.1 S'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé;

- 4.2.2 Tenir le sujet informé des maladies intercurrentes nécessitant des soins médicaux;
- 4.2.3 Veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au sujet durant et après sa participation à l'essai, pour tout incident thérapeutique lié à l'essai;
- 4.2.4 Informer rapidement le CER évaluateur de toute réaction indésirable à un médicament qui est grave et inattendue et également des nouveaux renseignements sur des éléments susceptibles de nuire à la sécurité des sujets ou au déroulement de l'essai.

4.3 Le promoteur est responsable de :

- 4.3.1 S'assurer que l'essai se déroule conformément aux BPC dans chaque site d'étude participant;
- 4.3.2 L'évaluation continue de l'innocuité des produits de recherche;
- 4.3.3 Informer rapidement tous les investigateurs / établissements et tous les organismes de réglementation concernés des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des sujets, d'avoir une incidence sur le déroulement de l'essai ou de modifier les fondements de l'approbation favorable du CER évaluateur quant à la poursuite de l'essai.

5. Procédures

5.1 Définitions

- 5.1.1 Incident thérapeutique (IT) : Toute manifestation fâcheuse, d'ordre médical, chez un patient ou un sujet d'étude clinique, à qui on a administré un procédé expérimental, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peut être lié ou non à l'utilisation de ce produit.
- 5.1.2 Incident thérapeutique grave (ITG) : Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui entraîne le décès du sujet, met sa vie en danger, nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation, entraîne une invalidité / incapacité permanente ou importante ou se traduit par une anomalie / malformation permanente, importante ou congénitale.
- 5.1.3 Réaction indésirable (RI) : Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation, réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical doit être considérée comme une réaction indésirable à un médicament. Si un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée.
- 5.1.4 Réaction indésirable grave et inattendue à un médicament (RIG) : Réaction indésirable dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne correspond pas aux

renseignements pertinents sur le produit (brochure du chercheur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information / sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé).

5.2 Généralités

- 5.2.1 L'investigateur / chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes de réglementation et au CER évaluateur, les réactions indésirables graves à un médicament.
- 5.2.2 L'investigateur / chercheur qualifié doit signaler immédiatement au promoteur tous les ITG sauf ceux qui, selon les documents de l'étude applicables (protocole de recherche, brochure de l'investigateur, etc.), n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits.
- 5.2.3 L'investigateur / chercheur qualifié doit consigner, d'une façon précise et régulière, tous les IT dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC).
- 5.2.4 Il est important d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les IT / ITG ou RI / RIG. Ainsi, le protocole doit décrire les procédures pour obtenir les rapports et pour consigner et signaler les incidents thérapeutiques et les maladies intercurrentes.
- 5.2.5 Le protocole de recherche doit également décrire le type de suivi offert aux sujets ayant subi des incidents thérapeutiques et la durée de ce suivi, tel que décrit dans le MON13.
- 5.2.6 Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié.

5.3 Gestion des réactions indésirables et réactions indésirables graves survenues au cours d'essais sans produit de recherche

- 5.3.1 Il est recommandé, dans le cas d'essais cliniques sans produit de recherche, que l'investigateur / chercheur qualifié suive les mêmes procédures de collecte de données cliniques reliées aux RI / RIG, d'évaluation des incidents et de déclaration à son CER et aux agences réglementaires, s'il y a lieu.

5.4 Collecte des données cliniques reliées aux IT / ITG ou RI / RIG

- 5.4.1 La collecte des données cliniques reliées aux IT / ITG ou RI / RIG doit être réalisée par l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué.
- 5.4.2 Le sujet devrait être informé qu'il est responsable de rapporter tout changement à son état physique, survenu pendant et après la durée de l'essai. Il est recommandé de documenter ces informations dans les documents de base.
- 5.4.3 Dans le cas d'un sujet inapte ou mineur, l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué doit recueillir, auprès du tiers autorisé, toutes les informations entourant les IT / RI.
- 5.4.4 Quel que soit l'IT ou RI rapporté par le sujet, le personnel de recherche relié à

l'essai clinique devra en discuter avec l'investigateur / chercheur qualifié qui est responsable d'en déterminer la causalité.

- 5.4.5 Afin d'assurer le bien-être du sujet et pour une meilleure évaluation des IT / RI, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être collectées par l'équipe de recherche responsable du suivi du sujet concerné.
- 5.4.6 Tout événement clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique survenues après que le sujet ait été inclus dans un essai clinique doit être rapporté à l'investigateur / chercheur qualifié, répertorié dans les documents de base et le FEC à moins d'être spécifié autrement dans le protocole.
- 5.4.7 Toute anomalie de laboratoire doit être transmise à l'investigateur / chercheur qualifié pour évaluation. Les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives doivent être documentées tel que défini dans le protocole.

5.5 Évaluation des IT / ITG ou RI / RIG

- 5.5.1 En fonction des données recueillies, l'investigateur / chercheur qualifié devra procéder à l'évaluation clinique de l'événement et fournir, au sujet, les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation de :
 - a) L'intensité : l'intensité d'un événement peut être classée comme légère, modérée ou sévère, selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole, par exemple, une hépatite, légère, modérée ou sévère. Cependant, l'importance médicale de l'événement en soi, par exemple, une céphalée sévère peut être mineure, cet événement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes grave et sévère ne sont donc pas synonymes.
 - b) La gravité : l'événement est classé comme grave s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du sujet. Le caractère grave d'un incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé.
 - c) L'incidence : l'IT est classé comme imprévisible ou inattendu si, selon sa nature ou son intensité, celui-ci n'est pas rapporté dans la brochure de l'investigateur (pour un produit de recherche non approuvé) ou le feuillet d'information / sommaire (pour un produit approuvé). Le caractère grave et inattendu d'un incident sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CER évaluateur. Il est de la responsabilité du promoteur de déterminer si l'évènement thérapeutique rapporté est imprévisible ou inattendu.
 - d) La causalité : dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, l'investigateur détermine, en fonction de son jugement clinique, s'il y a un doute raisonnable de relation de cause à effet entre l'utilisation du produit et les IT / ITG ou RI / RIG. L'imputabilité peut être certaine, probable, possible ou improbable. D'autres expressions sont utilisées pour décrire le degré de causalité, il n'existe pas de nomenclature internationale à ce sujet.

5.6 Déclaration et suivi des IT / ITG et RI / RIG auprès du promoteur

- 5.6.1 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué est responsable de rapporter au promoteur l'IT / ITG ou la RI / RIG dès la prise de connaissance de ceux-ci, dans le document de base, dans le FEC et dans les autres formulaires spécifiques de déclaration s'il y a lieu.
- 5.6.2 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué doit signaler au promoteur les anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour l'évaluation de la sécurité.
- 5.6.3 Il est primordial que le lien de causalité entre l'évènement grave et le produit de recherche soit indiqué dans la déclaration au promoteur, même si l'information est partielle. Cette évaluation par l'investigateur / chercheur qualifié permettra au promoteur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère urgent.
- 5.6.4 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué est responsable de faire le suivi de tous les IT / ITG ou RI / RIG survenus au cours de l'essai. Le suivi des ITG / RIG doit être communiqué au promoteur conformément au protocole et soumis au CER évaluateur selon leurs exigences.
- 5.6.5 En cas de décès du participant, l'investigateur / chercheur qualifié doit fournir au promoteur et au CER évaluateur toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie, rapports médicaux, etc.).
- 5.6.6 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué doit aviser, selon les modalités décrites dans le protocole, le promoteur de tout ITG / RIG imprévisible / inattendu survenu après la fin de l'essai et pour lequel le lien de causalité avec le produit de recherche ne peut être écarté.

5.7 Déclaration et suivi des IT / ITG et RI / RIG auprès du CER évaluateur

- 5.7.1 La déclaration des IT / ITG et RI / RIG doit respecter les exigences et règlements du CER évaluateur.
- 5.7.2 De façon générale, tous les ITG / RIG, indépendamment de la causalité, survenus chez des participants rattachés à un site d'étude doivent être rapportés au CER évaluateur.
- 5.7.3 L'investigateur / chercheur qualifié est responsable de soumettre au CER évaluateur, tous les ITG / RIG survenant dans son site, au moins annuellement ou selon la fréquence recommandée par le CER. Généralement, les IT / RI ne sont pas rapportés au CER. Chaque site doit respecter les règles du CER évaluateur à cet effet.
- 5.7.4 L'investigateur / chercheur qualifié est responsable de soumettre rapidement au CER évaluateur, tous les rapports initiaux et de suivi des ITG / RIG à déclaration rapide envoyés par le promoteur, c'est-à-dire ceux qui ont été évalués inattendus / imprévus et pour lesquels une relation de cause à effet entre le produit de recherche et l'ITG / RIG ne peut être éliminée. Les rapports d'ITG / RIG, autres qu'à déclaration rapide, survenus dans d'autres sites doivent également être soumis au CER évaluateur, s'il y a lieu.
- 5.7.5 Lorsque le CER du CISSS du Bas-Saint-Laurent (CISSS-BSL) agit à titre de CER évaluateur, les ITG / RIG survenus chez des participants dans tous les sites d'étude sous sa responsabilité sont rapportés :
 - a) Par écrit, dès la prise de connaissance de l'évènement par l'investigateur principal;

- b) Une copie du rapport transmis au promoteur ou une synthèse appropriée de l'événement est jointe à cette déclaration;
 - c) Un ITG / RIG dont l'issue n'est pas connue au moment de la déclaration doit faire l'objet d'une mise à jour auprès du CER évaluateur au terme de l'événement, ou, le cas échéant, selon les instructions spécifiques émises par le président du CER.
- 5.7.6 Les ITG / RIG survenus chez des participants non rattachés au CER du CISSS-BSL, (sites d'études hors Québec) sont rapportés au CER périodiquement, soit environ tous les 4 à 6 mois, dans un rapport résumé fourni par le promoteur.

5.8 Déclaration aux agences réglementaires

- 5.8.1 Le promoteur devra, dans le cas d'essais cliniques, respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des ITG / RIG imprévisibles et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet au produit de recherche ne peut être éliminé.
- 5.8.2 Pour les ITG / RIG fatals et menaçant la vie, la déclaration doit être effectuée :
- a) Dans les 7 jours qui suivent la prise de connaissance de l'événement dans le cas de médicaments à l'essai;
 - b) Le promoteur doit faire un rapport exhaustif du ITG / RIG, dans les 8 jours suivant la première communication à Santé Canada;
 - c) Dans le cas d'instruments médicaux, dans les 10 jours qui suivent la prise de connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé de la personne. L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un incident qui s'est produit à l'étranger, ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures.
- 5.8.3 Pour les ITG / RIG qui ne sont pas fatals, la déclaration doit être effectuée :
- a) Dans les 15 jours qui suivent la prise de connaissance de l'événement dans le cas de médicaments à l'essai;
 - b) Dans le cas d'instruments médicaux, dans les 30 jours qui suivent la connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé du sujet mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait. L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un incident qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures.
- 5.8.4 Outre les rapports concernant les incidents avec instruments médicaux, le promoteur doit, dans les 30 jours suivant une demande du ministre de la Santé du Canada à cet effet, soumettre un rapport sommaire de tous les incidents qui ont fait l'objet de tels rapports et qui sont survenus au cours des 12 mois précédant la demande ou durant toute autre période fixée par le ministre.
- 5.8.5 Si un protocole est assujéti à une réglementation autre que canadienne, celle-ci doit être respectée. Toutefois, les États-Unis, le Japon et l'Union

Européenne adhèrent tous aux principes réglementaires et aux BPC décrits dans ce MON en ce qui a trait aux produits de recherche.

6. Historique des versions approuvées

Date	Version	Pages	Description modification
2015-01-15	01	10	Création initiale du MON17 par le CSSS de Rimouski-Neigette
2019-03-01	02	10	Mise à jour du MON17

7. Approbation du MON

Nom et titre	Signature	Date
Daniel Côté Président-directeur général adjoint		2019-03-01
Alexandra Dubé Loubert Adjointe au PDGA – secteur recherche		2019-03-01

8. Références

CIH, Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide. *E2A*, version mise en vigueur 25 mai 2017.

Fonds de recherche du Québec – Santé, Modes opératoires normalisés pour assurer les bonnes pratiques cliniques, 2006.

Santé Canada, Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IE6(R1) ICH thème E6(R2), 2017.

Santé Canada, Lignes directrices sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux, 2011.

Santé Canada, Document d'orientation à l'intention de l'industrie, Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés, 2011.

Santé Canada, Règlement sur les aliments et les drogues, partie C, titre 5 « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 2001.

RE-PRO-MON10 Droits et protection du sujet dans le cadre d'un essai clinique

RE-PRO-MON13 Suivi des sujets dans le cadre d'un essai clinique

**Centre intégré
de santé
et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent**

Québec 